ITEM 192 : PATHOLOGIE AUTO-IMMUNE

Auto-immunité = phénomène naturel permettant le maintien de la tolérance du système immunitaire vis-à-vis des Ag du soi → une maladie auto-immune est une rupture de tolérance (auto-Ac et/ou lymphocytes auto-réactifs).
- En l'absence de traitement : évolution souvent imprévisible, par poussées entrecoupées de rémissions ± longues, les organes touchés pouvant varier d'une poussée à une autre.

EPIDEMIO

= **3e cause de morbidité** dans les pays développés : **prévalence globale** = 10 **%**, ↗ avec le vieillissement.
- Fréquente > 1/2000 : **Gougerot-Sjögren** (1-20/1000), **polyarthrite rhumatoïde** (1/200), **thyroïdite**, **maladie cœliaque**…
- Rare < 1/2000 : **lupus** (1/2000), **sclérodermie** (1-2/10 000), **myosite** (0,5-1/10 000)…

→ **Maladie de Horton** : rare en population générale (1/11 000) mais fréquente > 50 ans (1/1000).

DISTINCTION

MAI spécifique	- Thyroïdite de Hashimoto, diabète type 1, maladie de Biermer…
MAI systémique	- **Connectivite** : lupus, syndrome de Gougerot-Sjögren, sclérodermie, myosite, connectivite mixte (syndrome de Sharp), SAPL… - **Vascularite** : artérite à cellules géantes, Takayasu, périartérite noueuse, vascularite associée aux ANCA, vascularite à IgA, vascularite des cryoglobulinémies, maladie de Behçet…

ASSOCIATION

= Certaines maladies auto-immunes peuvent s'associer ou se succéder.
- **Syndrome de Sjögren** et : lupus, cirrhose biliaire primitive, sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde…
- **Thyroïdite** et : lupus, syndrome de Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Biermer, myasthénie…
- **Sclérodermie systémique** et **cholangite biliaire primitive = syndrome de Reynolds.**
- **Hépatite auto-immune** : . Et **cholangite biliaire primitive** = **syndrome de chevauchement.**
  . Et **cholangite sclérosante.**
- **Maladie bulleuse** et : **myasthénie, cytopénie auto-immune, maladie de Biermer**…
- **Syndrome de Sharp** puis : **lupus, sclérodermie, myosite** ou **polyarthrite rhumatoïde.**

Poly-endocrinopathie auto-immune	Type 2	Fréquente, autosomique dominante : - Endocrinien : **thyroïdite, diabète type 1, insuffisance surrénalienne.** - Non endocrinien : **vitiligo, gastrite auto-immune, Biermer, maladie cœliaque.**
	Type 1	= **Syndrome APECED** : plus rare, monogénique par mutation du gène de la protéine AIRE, autosomique récessif. - Maladie d'Addison, hypoparathyroïdie, diabète type 1, candidose, dystrophie ectodermique.

FACTEURS FAVORISANTS

= Processus physiopathologique mal connu, aboutissant à une rupture des mécanismes de tolérances contrôlant l'activation des lymphocytes B et T auto-réactifs périphériques vis-à-vis d'auto-Ag.

Facteur génétique	Grande prévalence chez les **jumeaux monozygotes** : **30 %.** **Modèles animaux.** Gènes de susceptibilité : - **Système HLA** : HLA B51 et Behçet, HLA DR3 et certaines connectivites, diabète, ou maladies Addison ou de Basedow. - **Facteurs de la voie classique du complément** : C1, C2, C4 et lupus systémique. - **Gène FOXP3** (absence de lymphocytes T régulateurs si muté) : syndrome d'immuno-dérégulation, poly-endocrinopathie et entéropathie auto-immune liée au chromosome X = **syndrome IPEX.**
Facteurs environnementaux	- Répartition différente de certaines maladies auto-immunes selon un **gradient Nord/Sud.** - Lien avec l'exposition aux poussières (**silice** et sclérodermie), ou entre **exposition aux UV** et lupus. - Probable rôle de certains agents infectieux (**EBV, parvovirus B19**), expositions médicamenteuses (**médicament inducteur de lupus**) et toxiques (**solvants**). - UV : rôle important dans le lupus. - **Tabagisme** : rôle important dans la polyarthrite rhumatoïde et le lupus.
Sexe	- **Prédominance féminine en période d'activité génitale.**

CODEX.:, S-ECN.COM

AUTO-ANTICORPS

- **Diagnostic** : permettent de confirmer ou d'éliminer le diagnostic d'une MAI en complément de la clinique.
Dans certains cas :
- **Pronostic** = indication du risque évolutif : anticoagulant circulant, Ac anti-ADN natifs, anti-CCP…
- **Suivi** = évolution sous traitement : **ANCA**, **Ac anti-ADN natif**, **anti-TRAK**, **anti-RACh**, **Ac anti-transglutaminase et endomysium**, **anti-MBG**…

Maladie auto-immune systémique

Ac anti-nucléaires (AAN)

= **ACAN** ou **facteurs anti-nucléaires (FAN)** ou **Ac anti-noyaux des cellules.**
➝ Test de dépistage le plus sensible et le plus utilisé pour les MAI systémiques.

Technique	**Immunofluorescence indirecte** sur **cellules Hep-2** (cellules de carcinome laryngé avec rapport nucléo-cytoplasmique élevé) fixées sur lame, perméabilisées puis incubées avec le sérum du patient et lavées : - Ajout d'Ac anti-IgG humaine + fluorochrome : lecture en chambre noire avec microscope à fluorescence. ➝ Permet également la détection d'auto-Ac dirigés contre les Ag cytoplasmiques (ribosome, JO-1, mitochondries…)
Aspect de fluorescence	- Homogène : **Ac anti-histone** ou **anti-ADN.** - Homogène à renforcement périphérique : **Ac anti-ADN.** - Moucheté : **Ac anti-nucléoprotéine soluble** (Sm, RNP, Scl70, SSA, SSB). > **Gros** grains : Sm, RNP. > **Petits** grains : SSA, SSB. - Centromérique ou nucléolaire : évocateur de **sclérodermie.**
Titre	= Inverse de la dernière dilution pour laquelle on détecte une fluorescence. - **Seuil de positivité = 1/160^{e} .** - Fréquence de positivité : lupus = 99 %, sclérodermie = 50-96 %, syndrome de Sjögren = 40-70 %, myosite = 30-60 %, PR = 10-20 %. - Faux positifs (généralement à titre faible) : retrouvé chez **10 %** des sujet sain ou **MAI spécifiques d'organe**, **hémopathie, cancer, infection, médicament.**

Ac anti-ADN natif

= Spécifique du lupus systémique : à réaliser seulement en cas d'AAN positifs.
- **Test de Farr** (= référence) : spécifique, peu sensible.
- **Test d'IFI sur kinétoplaste de *Crithidia luciliae*** : très spécifique, peu sensible.
- **Test ELISA** : trop sensible, à interpréter avec précaution.
➝ Plus souvent positifs en cas de lupus **actif** ou **en poussée,** notamment **rénale.**

Ac anti-antigène nucléaire soluble

= **Ac anti-ENA** (*Extractable Nuclear Ag*) ou **anti-ECT** (Extraits Cellulaires Thymiques) : à réaliser seulement en cas d'AAN positifs.
➝ Anti-SSA et SSB : risque de BAV fœtal (1-2 %).

Association

Lupus	- **Anti-Sm** (20-30 %) : peu sensible mais très spécifique ++. - **Anti-RNP** (30-40 %). - **Anti-Ro/SSA** (25-35 %) : non spécifique. - **Anti-La/SSB** (10 %) : jamais seul, toujours associé à des Ac anti-SSA.
Sclérodermie	- **Anti-Scl70** = **topoisomérase 1** (20-50 %) ➝ forme systémique diffuse. - **Anti-centromère** (80 %) ➝ forme cutanée limitée. - **Anti-ARN polymérase III** (10 %) ➝ crise rénale sclérodermique et forme cutanée diffuse.
Sjögren	- **Anti-SSA, anti-SSB** (40-60 %).
Myosite	- **Anti JO1, PL7, PL12, EJ, OJ, PM-Scl, Mi2, Ku**… (60-80 %).
Sharp	- **Anti-RNP** (93-100 %).

Ac anti-phospholipide

- **Ac anticardiolipine** (aCL) : plus sensible, peu spécifique (positivé par une infection).
- **Anticoagulant circulant lupique** (ACC ou **Ac anti-prothrombinase**) : induisent un allongement des TP/TCA *in vitro* mais les plus associés à la thrombose.
- **Ac anti-β2-glycoprotéine 1** : plus spécifique, moins sensibles.

Facteur rhumatoïde

= **FR** : dirigé contre le fragment constant Fc des IgG humaines et/ou animales.
- Technique : **test au latex, réaction de Waaler-Rose**, remplacés par des **techniques immuno-enzymatiques** (FR de spécificité humaine ou de spécificité animale).
- Sensibilité : **60-80 %** si PR ancienne, abaissée à **30 %** si PR débutante.
- Spécificité faible : **infection** (endocardite, hépatite C, Lyme), autres **maladies auto-immunes** (aussi fréquent en cas de **Gougerot-Sjögren** que dans la PR) et chez **6-10 %** des sujets sains.
- Possiblement responsable d'une **activité cryoglobulinémique.**
➝ Aucun intérêt dans le suivi.

	Maladie auto-immune systémique	**Ac anti-CCP**	= **Ac anti-peptides cycliques citrullinés (ACPA) :** - Spécificité de **95 %** pour la PR : parfois positif en cas de **MAI** (Sjögren, lupus, psoriasis…) ➝ Prédictif d'une maladie érosive, mais aucun intérêt pour le suivi - Sensibilité de **60-75 %,** même plusieurs années avant la PR.
		Ac anti-cytoplasme des PNN (ANCA)	= Très contributifs pour le diagnostic de **vascularite associée aux ANCA.** Détection par **IFI** sur **polynucléaires neutrophiles.** Type : - **cANCA (cytoplasmique)** : fluorescence cytoplasmique granulaire, généralement Ac anti-protéinase 3 ➝ très spécifique des **granulomatoses avec polyangéite.** - **pANCA (périnucléaire)** : fluorescence périnucléaire, généralement anti-myélopéroxydase ➝ moins spécifiques : **polyangéite microscopique, Churg-Strauss**, **glomérulonéphrite extracapillaire pauci-immune.** - **xANCA** (atypique) : contribution diagnostique limitée. Faux positifs : **MICI** (RCH surtout), cholangite sclérosante primitive, **pathologies infectieuses.**
		Autres	**Ac anti-mitochondries de type M2** : cholangite biliaire primitive. **Ac anti-muscles lisses** avec **spécificité anti-actine** : hépatite auto-immune, surtout type 1. **Ac anti-microsome de foie et rein** : - **Anti-LKM1** : hépatite auto-immune type 2, ou hépatite C (1-5 %), hépatite à l'halotane (25 %). - **Anti-réticulum endoplasmique.**
	Maladie auto-immune spécifique d'organe	Thyroïdiens	- **Ac anti-TPO (thyropéroxydase)** : pratiquement constant dans la **thyroïdite de Hashimoto** à titre élevé, très fréquent dans la **maladie de Basedow** (75 %). - **Ac anti-Tg (thyroglobuline)** : moins sensible, exceptionnellement isolés ➝ utile en cas de forte suspicion de thyroïdite auto-immune si Ac anti-TPO négatifs. ➝ Non spécifiques : positifs chez **4 à 8 %** des sujets sains et dans d'autres MAI. - **Ac anti-récepteurs de la TSH** : sensible (à titre élevé dans 90 % des **Basedow**, très spécifique (rare dans les autres thyroïdites, exceptionnelle chez le sujet sain), titre corrélé à l'activité de la maladie.
		Cutanés	- **Ac anti-substance intercellulaire** (inter-kératinocytaire) : **pemphigus.** - **Ac anti-membrane basale** (jonction dermo-épidermique) : **pemphigoïde, dermatose à IgA linéaires, épidermolyse bulleuse acquise.**
		Myasthénie	- **Ac anti-récepteur de l'acétylcholine (RACh)** : spécifique, sensibilité moyenne dans les formes oculaires (50-60 %), meilleure dans les formes généralisées (80-95 %), corrélé à l'activité de la maladie (suivi thérapeutique). - **Ac anti-MuSK** (*muscle specific tyrosine kinase*) : détecté chez 40-60 % des patients avec myasthénie généralisée sans Ac anti-RACh.
		Estomac	- **Ac anti-cellules pariétales** : très sensible de la **maladie de Biermer** (70-100 %), moins dans la **gastrite atrophique** (20-50 %), mais peu spécifique (thyroïdite, diabète, ADK gastrique, sujet sain). - **Ac anti-facteur intrinsèque** : très spécifique, moins sensible (50-70 %).
		Rénal	- **Ac anti-membrane basale glomérulaire** : très spécifique du **syndrome de Goodpasture**, à la biopsie (dépôts linéaires) et dans le sérum, associé dans 50 % des cas à des ANCA.
		Diabète type 1	- **Ac anti-GAD** (*glutamic acid decarboxylase*). - **Ac anti-IA2** (dirigés contre une protéine des îlots de Langerhans). - **Ac anti-ZnT8** (dirigés contre un transporteur de zinc). - **Ac anti-insuline** : non interprétable en cas de traitement par insuline. ➝ **Combinaison des 4 anticorps** : spécificité de 95 % pour affirmer la nature auto-immune d'un diabète au diagnostic, persiste chez seulement 50 % des patients après 20 ans d'évolution. ➝ Leur présence chez un sujet à risque (apparenté d'un patient diabétique de type 1) est prédictive du développement d'un diabète.
		Maladie cœliaque	- **Ac anti-transglutaminase** de type IgA (ou IgG si déficit en IgA). - **Ac anti-endomysium** de type IgA (ou IgG si déficit en IgA). ➝ Sensibles (85-100 %) et spécifiques (95-100 %) de la **maladie cœliaque.** ➝ Corrélés à l'activité de la maladie : ↘ en quelques mois sous régime sans gluten.

<table>
<tr><td rowspan="8">ANOMALIES BIOLOGIQUES</td><td rowspan="5">NFS</td><td>Anémie</td><td>Mécanisme fréquent
- AHAI : Ac anti-érythrocytaires.
- Carence martiale par malabsorption (maladie de Crohn)…
- Anémie inflammatoire.
- Insuffisance rénale chronique (lupus…)</td><td>Mécanisme plus rare
- Microangiopathie thrombotique : SAPL catastrophique, lupus, PTT.
- Médicamenteux.
- Carence en vitamine B12 (maladie de Biermer).
- Erythroblastopénie : thymome, lupus.</td></tr>
<tr><td>Leucopénie</td><td colspan="2">- Lymphopénie surtout et/ou neutropénie : - Fréquente : 50 % des lupus, 30 % des Sjögren.
- Généralement auto-immune.</td></tr>
<tr><td>Leucocytose</td><td colspan="2">- Contexte inflammatoire.
- Complications infectieuses.
- Intoxication tabagique.
- Prise de corticoïdes.</td></tr>
<tr><td>Thrombopénie</td><td colspan="2">= Auto-immune (Ac anti-plaquette, de recherche inutile) :
- Profonde : PTI primaire ou associée à un lupus.
- Modérée (80 à 100 G/L) sans risque hémorragique : fréquente au cours du SAPL.</td></tr>
<tr><td colspan="3">➞ AHAI + PTI ± neutropénie = syndrome d'Evans.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Hémostase</td><td colspan="2">- ↗ TCA partiellement corrigé par le plasma témoin : présence d'un ACC.
- Ac anti-facteur de coagulation (anti-facteur VIII : hémophilie A acquise) : risque hémorragique.
- CIVD.</td></tr>
<tr><td colspan="2">EPS</td><td colspan="2">= Hypergammaglobulinémie :
- ↗ Des 3 isotypes (polyclonale) : Gougerot-Sjögren, lupus, sarcoïdose.
- ↗ IgG : hépatite auto-immune.
- ↗ IgM : cholangite biliaire primitive.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Syndrome inflammatoire</td><td colspan="2">= Dans de nombreuses MAI, particulièrement au cours des vascularites.
- ↗ VS : syndrome inflammatoire, hypergammaglobulinémie, anémie.
➞ Dans le lupus : CRP habituellement normale ou peu élevée (sauf sérite ou infection associée).</td></tr>
<tr><td colspan="2">Autres</td><td colspan="2">- ↗ CPK : myosite.
- Atteinte rénale : lupus, vascularite, sclérodermie.
- Anomalie hépatique (cytolyse hépatique et/ou cholestase) : cirrhose biliaire primitive, hépatite auto-immune…</td></tr>
<tr><td>BIOLOGIE</td><td colspan="2">Système du complément</td><td colspan="2">= Dosage :
- CH50 (complément hémolytique 50 %) : voie classique et voie terminale commune.
- Fractions du complément : C3 et C4.
- Activation de la voie classique (↘ CH50 et C4) :
- Déficit génétique de la voie classique (C1q, C2, C4).
- Activation par des complexes immuns circulants : lupus, cryoglobulinémie mixte (VHC, hémopathie…)
➞ Une cryoglobulinémie peut être à l'origine d'une diminution isolée du C4.
➞ Synthèse hépatique : ↗ si syndrome inflammatoire, ↘ si insuffisance hépatocellulaire.</td></tr>
<tr><td rowspan="4">TTT</td><td colspan="2">MAI spécifique</td><td colspan="2">- Traitement symptomatique généralement suffisant = pallier l'insuffisance de production de l'organe cible : insuline dans le diabète type 1, hormones thyroïdiennes dans la thyroïdite de Hashimoto…</td></tr>
<tr><td rowspan="3">MAI systémique</td><td colspan="3">➞ Les lésions d'organes « nobles » (rein, système nerveux, cœur, appareil digestif) doivent être systématiquement recherchées : MAI sévère, pouvant engager le pronostic vital ou fonctionnel.
- Schéma général : phase d'attaque (mise en rémission) puis phase d'entretien (éviter une rechute).</td></tr>
<tr><td>Corticothérapie systémique</td><td colspan="2">= Traitement spécifique de 1re intention.
- Associé à de nombreux effets secondaires, surtout en cas de posologie > 7 mg/jour.
- Dose maximale 10 mg/jour si sclérodermie systémique (risque de crise rénale sclérodermique).</td></tr>
<tr><td>Prévention</td><td>Risque infectieux</td><td>- Recherche de foyer infectieux latent.
- Vaccination antigrippale et antipneumococcique.
- Contre-indication aux vaccins vivants.
- Dépistage VHB/VHC.
- Traitement préventif de l'anguillulose chez les patients à risque (atcd de séjour en pays tropical) par cure d'ivermectine.</td></tr>
</table>

CODEX.:, S-ECN.COM

			- **Surveillance de la kaliémie** en début de traitement ± **substitution.** - **Dépistage du diabète ± traitement.** - **RHD** : régime peu salé, limiter les sucres rapides et les graisses saturées, éviter le grignotage, activité physique. - **Supplémentation en calcium** et **vitamine D ± bisphosphonate** si FdR.		
		Immuno-suppresseur/modulateur	= Utilisation d'emblée en association aux corticoïdes dans les formes sévères, ou en 2de intention pour franchir un seuil de corticodépendance ou en cas d'échec des corticoïdes seuls.		
			Immuno-suppresseur	- **Cyclophosphamide** (Endoxan®). - **Mycophénolate mofétil** (Cellcept®). - **Azathioprine** (Imurel®). - **Méthotrexate.** - **Léflunomide** (Arava®). - **Anticalcineurine : ciclosporine.**	
			Biothérapie	- **Ac anti-TNFα** (PR, MICI) : **infliximab**, **adalimumab**, **étanercept**, **certolizumab.** - **CTLA4-Ig : abatacept** (Orencia®). - **Anti-IL6R : tocilizumab** (Roactemra®). - **Anti-CD20** (vascularite à ANCA, PTI, AHAI) : **rituximab.** - **Anti-récepteur de l'IL1** (maladie de Still) : **anakinra** (Kineret®).	
			Échange plasmatique	= **Plasmaphérèse** : épuration du sérum du patient de ses Ac en le remplaçant par un soluté de remplissage (**albumine humaine**, **plasma frais congelé**, **soluté macromoléculaire**). - Indiqué dans les formes graves de : SAPL, lupus, vascularite associée aux ANCA ou aux cryoglobulinémies, crise aiguë thyrotoxique ou myasthénie.	
				EI	- Complication métabolique : **hypocalcémie** ++, **hypokaliémie, hypophosphorémie, hypomagnésémie, hypoglycémie.** - **Surcharge volémique** : insuffisance cardiaque, OAP. - **Thrombose veineuse** ou **artérielle.** - Complications liées au soluté de remplissage (**allergie, IRA**…)
			Immuno-globulines polyvalentes IV	= Mélange d'Ig recueilli sur plasma de milliers de donneurs sains (coûteux). - **Dose immunomodulatrice** : **2 g/kg** sur 2 ou 5 jours.	
				EI	- **Intolérance** : réaction fébrile, frissons, malaise, nausées, vomissements. - **Anaphylaxie** : surtout en cas de déficit en IgA avec Ac anti-IgA. - **Insuffisance rénale aiguë.** - **Méningite aseptique.** - **Thrombose veineuse** ou **artérielle.**

SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN

= **Exocrinopathie auto-immune** par infiltration lympho-plasmocytaire : connectivite fréquente, prédominance féminine marquée (9/1), pic d'apparition entre 40 et 60 ans.
- **Primitif** : sans autre maladie auto-immune associé.
- **Secondaire** à une autre maladie auto-immune : **polyarthrite rhumatoïde**, **lupus**, **sclérodermie**, **connectivite mixte** (syndrome de Sharp), **polymyosite, vascularite**, **thyroïdite auto-immune, hépatite chronique active, cryoglobulinémie mixte.**

DIAGNOSTIC	C	**Syndrome sec**		**Xérophtalmie** : - Sensation de sable ou de voile, insuffisance de larme. - **Test de Schirmer** < 5 mm et **break-up time** < 10 secondes. - Risque : **kérato-conjonctivite sèche**, puis d'**ulcération cornéenne.** **Xérostomie** : - **Tuméfaction des glandes salivaires.** - **Langue dépapillée**, **fissurée.** **Syndrome de Mikulicz** : atteinte des parotides, des glandes sous-maxillaires et lacrymales. Autres sécheresses : - **Génitale.** - **Cutanée.** - **Voies aériennes** = **xérorhinie** : **toux sèche**, **trachéite récidivante.**
		Symptômes extra-glandulaires	Atteinte pulmonaire	- **Pneumonie interstitielle lymphocytaire** : TVR d'aggravation rapide, infiltrat bilatéral prédominant aux bases, alvéolite lymphocytaire → corticosensible. - **Fibrose pulmonaire interstitielle diffuse** : images réticulo-nodulaires avec alvéolite à PNN → peu corticosensible.
			Atteinte neurologique	SNP : - **Polyneuropathie axonale symétrique** sensitivomotrice ou sensitive pure (tableau de Denny-Brown). - **Mononévrite multiple.**

			SNC : - **Myélite.** - **Méningite aseptique.** - **Comitialité.** - **Troubles cognitifs** - **Syndrome extrapyramidal.** - **Troubles psychiatriques.**
			- **Arthralgies non destructrices**, sensible aux AINS, voire **polyarthrite.** - **Phénomène de Raynaud.** - **Vascularite cutanée.** - **ADP, splénomégalie.** - **Néphropathie tubulo-interstitielle : acidose tubulaire distale, hypokaliémie, néphrocalcinose.**
	Bio		- **Hypergammaglobulinémie polyclonale.** - **Ac** (inconstant) : **anti-SSA** (souvent associé au lupus) et/ou **anti-SSB** (syndrome de Gougerot-Sjögren primitif ++). - **FR** et **AAN** dans 2/3 des cas. - **Cryoglobulinémie** à rechercher.
	PC	**Biopsie des glandes salivaires accessoires**	= Examen de référence pour le diagnostic : si stade III ou IV. - Lésions : aspect de **sialadénite focale**, avec infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire, lésions canalaires et déplétion des acini. - **Classification de Chisholm** : . 0 : absence . III : 1 foyer/4 mm^2 . I : léger . IV : > 1 foyer/mm^2 . II : moyen (< 1 foyer/4 mm^2)
	DD		= **Hyposialie** : - **Médicamenteuse** ou **toxique** (80 %) : **anticholinergique, benzodiazépine, neuroleptique, antidépresseur, antihistaminique H1, diurétique, antiémétique, antiparkinsonien, anti-vertigineux, antihypertenseur central, β-bloquant, inhibiteur calcique, radiothérapie cervico-faciale.** - Physiologique : **personne âgée, nourrisson, déshydratation, ménopause.** - Autres : **HTA**, **diabète**, **infection VIH, VHC**, **tabac, stupéfiant.**
COMPLICATION	**Lymphome de la zone marginale**		= Complication majeure du syndrome de Gougerot-Sjögren : **transformation lymphoïde maligne.** À évoquer : - Hypertrophie salivaire. - ADP ou splénomégalie importante. - Baisse brutale de l'hypergammaglobulinémie polyclonale. - Apparition d'un pic monoclonal ou d'une cryoglobulinémie de type II. - ↗ β2-microglobuline.
TTT	Syndrome sec		- Oculaire : **larmes artificielles.** - Buccale : **substitut salivaire, salive artificielle, bonbons acidulés, hydratation.**
	Manifestations extra-glandulaires		- Atteinte articulaire : **hydroxychloroquine.** - Atteinte viscérale (vascularite, pneumopathie interstitielle, néphropathie symptomatique, myélite) : **corticothérapie ± cyclophosphamide.**

MYOSITE AUTO-IMMUNE

- **Dermatopolymyosite** = immunité humorale et activation du complément, dirigée contre le **périmysium**, essentiellement au niveau des vaisseaux : **oblitération vasculaire** et **ischémique musculaire** → atrophie péri-fasciculaire des fibres musculaires.
- **Polymyosite** = immunité cellulaire, dirigée contre **l'endomysium** : **agression directe des fibres musculaires.**

DIAGNOSTIC	C	Signes généraux	- **Asthénie**, souvent majeure, aggravée par la faiblesse musculaire. - **Amaigrissement.** - **Fièvre.**
		Atteinte musculaire	= Touche la partie proximale des membres (ceintures scapulaires et pelviennes) et les muscles paravertébraux, de manière bilatérale et symétrique. - **Déficit musculaire** d'intensité variable. - **Myalgies** (inconstante). - Possible **atteinte pharyngée** ou **œsophagienne** : **dysphonie, dysphagie, fausses routes.**
		Atteinte cutanée de la dermato-polymyosite	- **Érythème des paupières** avec aspect « lilacé ». - **Lésions érythémato-squameuses du dos des mains**, en regard des articulations (**papules de Gottron**), plus rarement au niveau des **coudes.** - **Érythème péri-unguéal**, parfois douloureux à la mobilisation de l'ongle (signe de la manucure).
		Atteinte pulmonaire	- Musculaire : **hypoventilation alvéolaire.** - **Pneumopathie interstitielle diffuse**, d'évolution fibrosante.
		Atteinte articulaire	- **Arthralgies.** - **Arthrite** exceptionnellement.

	PC	- **Élévation des CPK.** - **Auto-Ac** = nombreux, retrouvés dans 60 à 80 % des cas : **anti JO1, PL7, PL12, EJ, OJ, PM-Scl, Mi2, Ku**… - **EMG** = **tracé myogène** : potentiels d'unité motrice courts et polyphasiques, activité spontanée de repos avec fibrillation et décharges répétées à haute fréquente. - **Biopsie musculaire.** ➝ Souvent associées à une **néoplasie** (colorectal, sein, ovaire…) : à recherche systématiquement par T**DM thoraco-abdomino-pelvien**, voire **PET-scan** et **endoscopie digestive.**
AUTRE FORME	**Syndrome des antisynthétases**	= 10 à 20 % des cas, de pronostic redoutable. - **Atteinte pulmonaire interstitielle diffuse**, évoluant rapidement vers la fibrose. - Associés : . **Polyarthrite.** . **Phénomène de Raynaud.** . **Hyperkératose fissuraire** des mains et des doigts (« mains de mécanicien »), voire **lésions de vascularite distale.** - Biologie : **Ac anti-JO1** positifs.
DD		- Myosite infectieuse : . Virale : grippe, coxsackie, rétrovirus, poliomyélite. . Parasitaire : toxoplasmose, trichinose, toxocarose, cysticercose. . Bactérie : leptospirose, maladie de Lyme, BGN, mycobactérie. - Endocrinienne : **hyper/hypothyroïdie**, **déficit en vitamine D**, **hyper/hypoparathyroïdie**, **hypercorticisme.** - Iatrogène : **chloroquine, colchicine, corticoïdes, fibrates, statine, zidovudine…** ➝ **Myosite nécrosante auto-immune** = à **Ac anti-HMG-CoA-réductase** : apparition sous statine, non régressive à l'arrêt.

SCLÉRODERMIE

Sclérodermie = maladie auto-immune systémique, caractérisée par une **fibrose cutanée progressive**, pouvant atteindre des organes profonds, et une **dysfonction microcirculatoire.**
- Prévalence : 1/6500, prédominance féminine (4/1), début généralement entre 30 et 50 ans.
- FdR : exposition aux **solvants organiques**, **chlorure de vinyle monomérique**, **dérivés du pétrole** ou à la **silice.**

DIAGNOSTIC	C	Acro-syndrome	- **Phénomène de Raynaud** = sévère, bilatéral, avec atteinte des pouces, phase asphyxique, sans rémission estivale : 1er signe dans la majorité des cas, précède de plusieurs semaines à plusieurs années les autres manifestations. - **Ulcérations pulpaires** (50 % des cas) : petite taille, douloureuse, souvent avec cicatrice rétractile.
		Atteinte cutanée	- **Sclérodactylie** : peau adhérente au plan profond, limitant le mouvement articulaire, avec rétractions digitales en flexion. - **Sclérose cutanée du visage** : limitation de l'ouverture de la bouche. - **Télangiectasies** : au niveau des mains, du visage, des lèvres et de la muqueuse buccale. - **Calcifications sous-cutanées** et **tendineuses.**
		Atteinte viscérale : Atteinte digestive	= Atteinte extensive : troubles moteurs, malabsorption ➝ risque de **dénutrition.** - **RGO** : fréquent (80 % des sclérodermies systémiques), précoce. - **Gastroparésie.** - **Troubles du transit, incontinence anale.** - **Malabsorption.**
		Atteinte viscérale : Atteinte musculo-squelettique	- **Myalgies.** - **Arthralgies.** - Plus rarement : **polyarthrite** (15 %), **myopathie inflammatoire** (5 %).
		Atteinte viscérale : Atteinte pulmonaire	- **Fibrose pulmonaire interstitielle** : toux sèche, dyspnée. - **HTAP.**
		Atteinte viscérale : Atteinte rénale	= **Crise rénale sclérodermique** : néphropathie vasculaire avec insuffisance rénale sévère par **HTA maligne**, voire **microangiopathie thrombotique.** - FdR : Ac anti-ARN polymérase III, diagnostic récent, corticoïdes à forte dose.
		Atteinte viscérale : Atteinte cardiaque	- **Myocardiopathie sclérodermique.** - **Péricardite.**
	PC		- **Capillaroscopie** : mégacapillaires avec raréfaction capillaire, dystrophie capillaire, hémorragies en flammèche. - **AAN** : positifs dans > 85 % des cas, de type moucheté. - Ac anti-Ag nucléaire soluble : . **Ac anti-centromères** : 60 % des sclérodermies cutanées limitées, de bon pronostic. . **Ac anti-topoisomérase 1** = **anti-Scl70** : 20 % des sclérodermies diffuses. . **Ac anti-ARN polymérase III** : retrouvé dans les sclérodermie diffuses.

FORMES CLINIQUES	**Sclérodermie systémique cutanée diffuse**		- Atteinte cutanée au-dessus des coudes/genoux : extensive, pouvant atteindre le tronc. - Atteinte viscérale précoce : **fibrose pulmonaire**, **atteinte myocardique**, **atteinte digestive**. - **Ac anti-topoisomérase 1 (anti-Scl70)** souvent présent. - **Ac anti-ARN polymérase III** : risque de **crise rénale sclérodermique**, risque accru de **cancer.**
	Sclérodermie systémique cutanée limitée		- **Fibrose cutanée** limitée aux mains ± au **visage** et ne dépassant pas les coudes. - Atteinte viscérale lente et tardive : **HTAP** (10 % des cas). - **Ac anti-centromère** souvent présents. ➙ **CREST : Calcinose sous cutanée, Raynaud, Œsophage (RGO), Sclérodactylie, Télangiectasies.**
TTT	Bilan		- Bilan initial ou sur signe d'appel : **scanner thoracique, fibroscopie œso-gastro-duodénale.** - Bilan annuel : **échographie cardiaque, ECG, EFR.**
	TTT symptomatique	Phénomène de Raynaud	- **Inhibiteurs calciques** en 1re intention. - **Analogue de prostacycline** : **iloprost** (Ilomédine®) en cures courtes IV.
		Ulcérations digitales	- Traitement : **soins locaux**, **iloprost** IV. - Prévention des récidives : **bosentan**, **sildénafil.**
		Atteinte rénale	- Prévention et traitement par **IEC.**
		HTAP	- Traitement de référence : **bosentan.** - En 2de intention : **isoprosténol** (Flolan®) en perfusion continue, **iloprost** en aérosol.
	TTT curatif		= Aucun traitement de fond n'est validé dans la sclérodermie. - **Immunosuppresseur** dans les formes graves : **cyclophosphamide, méthotrexate, Cellcept®.** ➙ Corticothérapie contre-indiquée à forte dose (> 15 mg/j) : majore le risque de crise rénale.

CODEX.:, S-ECN.COM